



Received: 2023/04/11
Revised: 2023/04/28
Accepted: 2023/06/28
Published: 2023/06/30

***Corresponding Author:**

Kyo-Sik Park

Dept. of Safety & Health Convergence Engineering,
Soongsil University
46, Sadang-ro, Dongjak-gu, Seoul, 07027,
Republic of Korea
Tel: +82-2-828-7348
E-mail: safetyguy@ssu.ac.kr

Abstract

본 논문에서는 원료의약품 제조공정에서 화학반응에 의해서 제품이 생산되며 이때 화재 폭발사고가 자주 발생하고 그주된 원인은 화학반응 중 열매체, 교반속도, 원료 투입속도등이다. 이에 대한 실질적 화학반응 단계에서 사고원인분석을 통한 안전대책 연구는 많지 않다. 본 연구에서는 화학반응 단계에서 위험성을 알아보고자 교반속도에 따른 발열에 대한 실험을 진행하였다. 연구 대상 반응공정은 실제 원료의약품 생산과정에서 합성하고 있는 제품을 대상으로 반응열량계(reaction calorimeter)를 이용하여 열적거동을 조사하고, 실제 제조 현장의 반응공정에서 교반속도의 영향에 따른 발열할수 있는 합성반응의 최대온도와 기술적 근거에 의한 최대온도를 비교해서 위험도를 예측하였다. 이러한 결과를 가지고 실제 제조현장에 적용하여 발열에 따른 폭주반응 위험성을 제어하는 안전대책을 제시하였다.

Fire and/or explosion accident often occurs during chemical manufacturing process of active pharmaceutical ingredients (API) by a function of heat medium, stirring rate, feed rate of raw material, etc. In this study, an experiment was conducted on heat generation according to the stirring rate to find out the risk in the chemical reaction stage. Thermal behavior was investigated using a reaction calorimeter for products synthesized in the actual production of API. The risk was predicted by comparing the maximum temperature of the synthesis reaction that can generate heat due to the influence of the stirring rate in the reaction process at commercial scale with the maximum temperature based on the technical basis. With these results, safety measures to control the risk of runaway reaction due to heat generation were proposed by applying them to the commercial reactor.

Keywords

폭주반응(Runaway Reaction),
반응열량계(Reaction Calorimeter),
원료의약품(Active Pharmaceutical Ingredient),
냉각시스템(Cooling System),
휴먼 에러(Human Error),
해양사고(Marine Accident)

원료의약품 Amlodipine Camsylate 합성공정에서 교반속도에 따른 폭주반응 위험성 평가

Risk Assessment of Runaway Reaction According to Stirring Rate in the Synthesis Process of Amlodipine Camsylate, an Active Pharmaceutical Ingredient

박동하¹, 김철상¹, 김상중¹, 전진우², 박교식^{3*}

¹송실대학교 일반대학원 안전보건융합공학과 박사과정

²송실대학교 일반대학원 안전보건대학원 교수

³송실대학교 일반대학원 안전보건융합공학과 교수

Dong Ha Park¹, Cheol Sang Kim¹, Sang Jung Kim¹, Jin Woo Jeon², Kyo Shik Park^{3*}

¹Ph.D. candidate, Dept. of Safety & Health Convergence Engineering, Soongsil University

²Professor, Safety & Convergence Graduate School, Soongsil University

³Professor, Dept. of Safety & Health Convergence Engineering, Soongsil University

1. 서론

원료의약품의 유기합성에서 에너지 영향에 따른 발열 현상은 필연적인 것이 현실이다. 폭주반응(runaway reaction)은 합성반응의 열을 제어하는 과정에서 충분하게 열을 제거 또는 분산하지 못함으로 인해 발생한다. 그 결과, 반응기 내부 온도를 상승시키고, 반응속도와 열 발생 속도를 빠르게 증가시킬 수 있어 반응기 내부 압력이나 온도 등이 통제 범위를 이탈할 수 있다.

폭주반응 원인으로는 반응기 온도를 통제하는 냉각시스템 고장 혹은 작업자의 휴먼 에러, 제어시스템 오류, 반응 원료 등의 예기치 않은 혼합, 운전상태 변경, 안전성을 검토받지 않은 공정 또는 혼합 반응물의 증감으로 인한 불균형 등을 들 수 있다[1]. 이처럼 폭주반응에 영향을 미치는 활성화에너지, 화학적 요소로는 열적 거동 등이 있고, 물리적 요소로는 반응기의 교반기(agitator) 면적, 교반속도, 열매체 냉각 시스템 등이 있다[2].

본 연구의 목적은 연구개발, 생산단계에서 발열반응이 발생할 수 있는 화학반응 공정 연구 시 공정의 열적 위험성을 확인하고 평가함으로써 폭주반응 위험성을 사전에 제거하거나 줄이기 위한 대책에 필요한 사항을 제시하는 데 있다. 반응열량계(reaction calorimeter, RC-1) 등의 실험장비를 이용하여 정밀화학공장에서 실제 생산하고 있는 제품의 합성 제조공정 중 발생할 수 있는 발열 위험성에 대하여 공정 단계별로 실험을 진행하였다.

반응공정의 열적 위험성을 실험 연구하여 얻은 데이터는 화학 안전사고 및 해양 화학물질 운반선 탱크 내부에서 화학물질 발열로 인해 발생하는 폭주반응 사고를 예방하고 사고 발생 확률의 감소에도 기여할 것으로 기대된다[1,4].

본 연구에 대한 세부적인 설명은 ‘KOSHA GUIDE (P-67-2012) 폭주반응 예방을 위한 열적 위험성 평가에 관한 기술지침’[3]을 참조하였다.

2. 연구 대상 및 방법

2.1 연구 대상 공정

본 연구에서는 정밀화학 제조회사에서 생산하고 있는 제품의 반응공정을 선정하여 그에 따른 열적 위험성과 위험요인을 파악하였다.

Amlodipine camsylate(AMC)는 에탄올(EtOH) 용매 하에서 Amlodipine(AM), Camphorsulfonic acid(CPS)를 원료로 제조되며, 반응식은 Fig. 1에 나타났다. 제조공정 중 합성 과정에서 발열에 가장 큰 영향을 미치는 교반속도 50 rpm과 100 rpm에 대하여 각각 실험하였다.

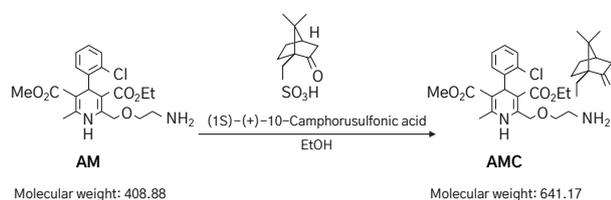


Fig. 1. Amlodipine camsylate process scheme

제1반응기에서 EtOH + AM 용해시킨 용액을 제2반응기로 이송하고, 다시 제1반응기에서 EtOH + CPS 용해시킨 용액을 반응기 내부온도 30 °C - 40 °C를 유지하면서 제2반응기에 이송하고 교반속도를 다르게 실험

을 진행하여 제조공정에서 결정화할 때 나타나는 발열 경향을 파악하였다.

2.2 반응 원료 물질

연구에 사용된 공정 물질은 화학 공정에서 자주 쓰이는 것으로 다른 물질에 비해 안정성은 확보되었지만, 액상 대 액상의 합성 시에도 발열반응이 일어나므로 화학 안전사고의 위험성이 높다.

연구에 사용되는 물질의 종류는 단순하지만 원료 물질이 인화성이 있는 EtOH이고 반응 시 발열반응이 일어날 경우 잠재적인 화재·폭발 위험성이 있다.

사용된 원료 물질의 종류와 투입량 등에 대한 정보는 Table 1에 나타났다. 단일 물질의 발열 여부는 보관 상태에서는 안정하나, 다른 물질과 혼합 시에는 발열이 발생하므로 MSDS(물질안전보건자료) 세부 내용의 9절 ‘물리적 화학적 특성’, 10절 ‘안전성 반응성’ 내용을 참조하여 확인한다.

Table 1. Properties of raw materials

Chemical	Type	Mol weight (g/mol)	Amount
AM(CAS. NO: 88150-42-9) Solid Amlodipine	Limiting reagent	408.879	100 g
EtOH(CAS. NO: 64-17-5) Liquid ethanol	Solvent	46.069	380 ml
CPS(CAS. NO: 3144-16-9) Solid Camphorsulfonic acid	Reagent	232.29	57.1 g
EtOH(CAS. NO: 64-17-5) Liquid ethanol	Solvent	46.069	200 ml

2.3 실험 장치 및 방법

본 실험에서는 대상 공정별로 반응 위험성을 확인하기 위하여 Fig. 2와 같이 Metter Toledo사(스위스)의 반응 열량계(reaction calorimeter, RC-1e)를 사용하였다. 이 기기는 화학반응 시 열 발생 거동을 측정하고, 공정의 안전성 예측과 연구개발 및 스케일 업(scale up)을 위한 최적의 조건 설정 등에 이용하는 것을 목적으로 개발된 실험 및 안전 설비이다. 반응용기는 내부 2 L 용량의 유리재질(glass material)로 Thermocouple, control heater 및 교반기 등의 장치[5]를 설치할 수 있다.



Fig. 2. Reaction Calorimeter(RC-1e)

Fig. 3에 나타난 바와 같이 반응기의 용기 외부는 이중 재킷(jacket)으로 되어 있으며 열매체가 들어있는 칠러(chiller)와 온도조절장치(TCU; temperature control unit)을 통하여 도달하려는 공정상의 반응온도를 제어할 수 있도록 설계되어 있다. 실험 장비인 RC-1e의 경우 현장에서 사용하고 있는 반응기와 같은 시스템으로 실제 현장의 공정과 같은 조작을 수행할 수 있다.

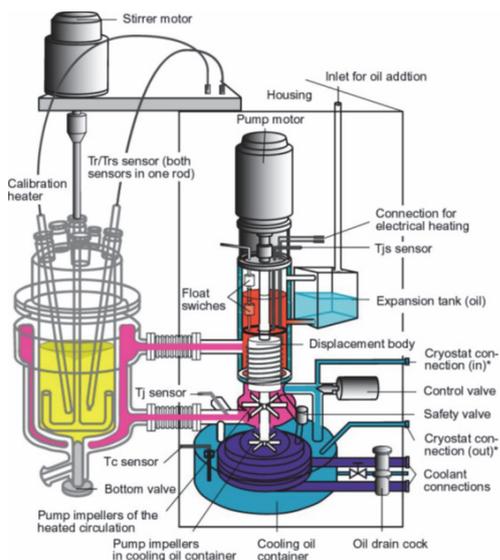


Fig. 3. Diagram of the high-performance Thermostat RC1e, which enables fast, precise heating and cooling [8]

실제 생산공정의 흐름도는 Fig. 4에 나타났다. 실험 연구는 실제 생산 scale의 1/100의 비율로 축소해서 실험을 진행하였다. 실험은 Fig. 4와 같이 두 개의 원료를 Table 1의 물질 순서대로 혼합하여 용해시킨 후 두 개의 용액을 투입하고 가열 및 용해, 혼합, 결정화하는 동안, 해당 온도를 유지하면서 교반속도를 각각 50 rpm, 100 rpm으로 하면서 합성반응을 진행하였다. 본 연구 실험은 발열에 대한 연구이므로 제품의 결정화가 완료 되는 시점까지만 진행하였다.

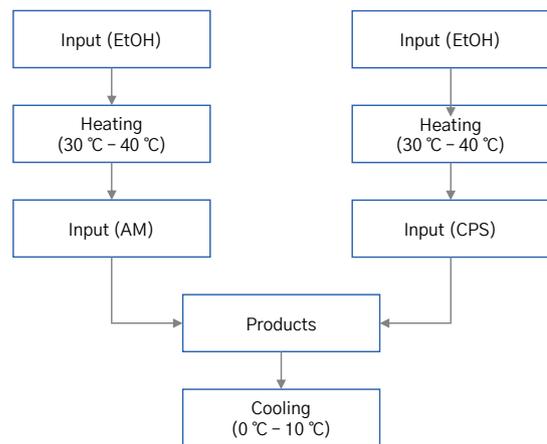


Fig. 4. Block diagram for AMC synthesis reaction

3. 연구 결과

3.1 교반속도에 따른 온도와 열량의 변화

실험은 실제 제품을 생산하는 제조조건과 동일한 조건으로 하고, 교반속도의 경우 각 50 rpm, 100 rpm의 조건 하에 진행하였다. AM + EtOH와 CPS + EtOH를 투입한 후 반응하여 결정화되며 냉각을 시작하는데, 이 과정에서 제품이 생성되면서 발열이 일어나기 때문에 냉각 과정에서 교반속도 조건에 따라서 폭주반응 위험성이 있다. Fig. 5에 나타난 첫 번째 실험의 결정화 과정에서, 액상에서 결정이 나오기 시작하면서 교반속도가 50 rpm인 경우 반응물 교반이 원활히 되지 않아 Fig. 5의 ㉠처럼 온도가 급격히 상승하는 것이 관측되며, 이로 미루어 급격한 발열반응이 일어나는 것을 볼 수 있다.

Fig. 6은 두 번째 실험의 결정화 시 액상에서 결정이 나오기 시작하면서 교반속도를 100 rpm으로 하였을 때 온도 변화를 나타낸 그래프이다. 이 그래프의 ㉡부분

과 Fig. 5의 ㉔부분을 비교해 보면 교반속도 50 rpm보다 100 rpm에서 반응물 교반이 원활히 되어 냉각이 잘 됨으로써 발열반응이 일어나지 않는 것을 볼 수 있다.

즉 온도 상승 폭이 ㉕가 ㉔에 비하여 매우 작은 것으로 미루어 같은 온도 조건이라도 교반속도에 따라 반응 열 및 반응온도의 상승 위험성이 있음을 나타낸다.

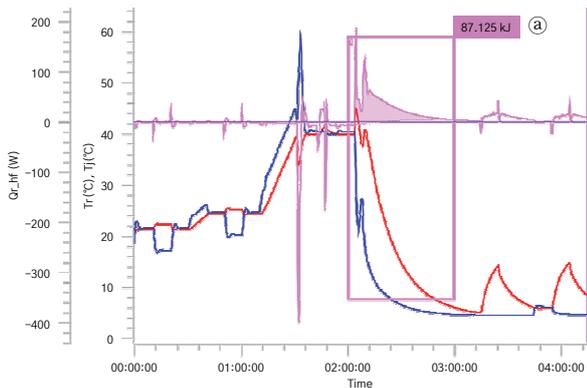


Fig. 5. Temperature of reactor medium on the way of cooling at 50 rpm

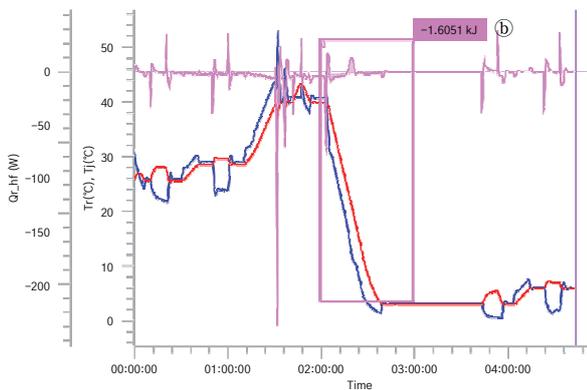


Fig. 6. Temperature of reactor medium on the way of cooling at 100 rpm

각각의 실험에서의 반응열(kJ) 열량 계산 데이터는 Table 2에 나타난 바와 같다.

Table 2. Heat capacity calculated at each step

Experiment	Start time	End time	Integral	Baseline type
1	02:00:22	02:59:26	87.13 kJ	Proportional to Conversion
2	01:59:14	02:59:02	-1.605 kJ	Proportional to Conversion

2.2 위험도 등급에 따른 위험성

폭주반응과 발열반응의 위험성에 대한 위험도 등급 선정기준은 ‘KOSHA Guide (P-67-2012) 폭주반응 예방을 위한 열적 위험성 평가에 관한 기술지침’[3]을 참조하여 위험도 1~5등급의 시나리오 등급을 구분할 수 있고, 폭주반응 위험 감소를 위한 대책을 채택할 때 유용한 도구로 활용할 수 있다.

두 차례의 실험을 통하여 합성반응의 열적 거동이나 활성화에너지 등의 위험 요소와 그에 따른 위험도 등급을 반응 열량계(RC-1e)를 사용하여 실험한 데이터 값을 Table 3에 제시하였다.

Fig. 7에서 보듯이 교반속도 50 rpm 실험에서는 최종 임계지수(criticality index) 위험도 등급이 3으로 평가되었으나 Fig. 8에서와 같이 교반속도가 100 rpm인 실험에서는 최종 임계지수 위험도 등급이 N/A(not applicable, 해당 없음)로 교반속도에 따라서 발열반응이 일어나지 않음을 볼 수 있다.

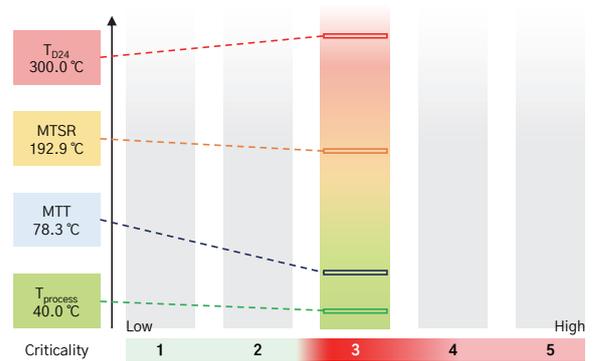


Fig. 7. Criticality class of scenario in a batch type synthesis process (50 rpm)

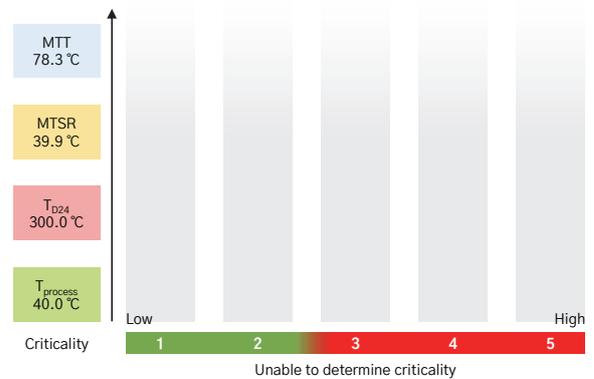


Fig. 8. Criticality class of scenario in a batch type synthesis process (100 rpm)

Table 3. The result of experimental data of AMC reaction process

Parameter	Current values (50 rpm)	Current Values (100 rpm)	
	Reaction 1	Reaction 2	
Reaction	Reaction 1	Reaction 2	
Reference	AM	AM	
Parameters – desired reaction	Heat removal rate limit	30 W/kg	30 W/kg
	Acceptable thermal ace. limit	10 %	10 %
	TD24 (degC)	300 °C	300 °C
	Maximum technical temperature (MTT)	78.3 °C	78.3 °C
	Criticality graph based on	MTSR	MTSR
Evaluation parameters	Reaction total time	00:59:04	00:59:48
	Dosing total time	00:00:20	00:00:42
	Total amount dosed	418.20 g	214.1 g
Heat of reaction	qr (reaction)	87.13 kJ	-1.605 kJ
	Dosed amount of limiting reagent	0.4891 mol : 200 g	0.2446 mol : 100 g
Heat removal	qremoval (reaction)	86.99 kJ	-1.456 kJ
	Reaction specific heat removal rate	Mean: 20.19 W/kg Max: 148 W/kg	Mean: -0.6623 W/kg Max: 24.54 W/kg
Adiabatic temperature rise (ΔTad) and MTSR	ΔTad (heat removal)	151.1 K	-1.004 K
	Maximum achievable temperature (heat removal)	191.1 °C	39 °C
	ΔTad (heat of reaction)	151.3 K	-1.106K
	Maximum achievable temperature (heat of reaction)	191.3 °C	38.89 °C
Thermal accumulation	Is thermal accumulation critical	Yes	Yes
	Thermal conversion at end of dosing	0% at 01:32:26	0% at 01:31:46
Criticality	TD24	300 °C	300 °C
	Criticality index	3	N/A

또한 Figs. 9-10에는 실질적인 합성반응 중 최대온도 (MTSR, maximum temperature of synthesis reaction)와 기술적 근거의 최대온도(MTT, maximum temperature of technical reactions)를 비교하여 발열 반응의 위험성에 대한 위험도 등급을 선정하였다.

실험 결과 Figs. 9-10에 나타난 바와 같이 MTSR의 경우 50 rpm에서 192.9 °C, 100 rpm에서 39.9 °C가 나오는 것을 볼 수 있다. 냉각 공정 과정에서 실패가 발생했을 때 반응기 내부에 완료되지 않은 반응 물질이 존재하고 있어 반응이 완료되면 온도가 급격하게 상승하고 이 급격한 온도 상승은 반응이 완료되지 않은 반응물의 축적량에 따라 달라지는데, MTSR은 이러한 공정의 조건에서 상승할 수 있는 최대온도를 가리킨다.

실험 그래프에서 보는 바와 같이 Fig. 9의 경우 공정

온도 40 °C에서 교반속도로 인한 냉각 실패 시 기술적 근거의 최대온도(MTT)인 78.3 °C 기준을 벗어나 합성 반응의 최대온도(MTSR)인 192.9 °C까지 온도가 상승하는 결과를 가져왔다. 또한 다시 2차 분해 발열반응이 진행되어 관련 반응으로부터 생성된 반응열은 최종온도 (TD24)인 300 °C까지 상승할 수 있는 위험이 있다. Fig. 10의 경우 공정온도 40 °C에서 교반속도로 인한 냉각 실패가 없기 때문에 기술적 근거의 최대온도(MTT)인 78.3 °C 기준에 미치지 못하는 합성반응의 최대온도 (MTSR)인 39.9 °C로 냉각이 잘 되어 온도가 상승하지 않는 결과를 가져왔다. 또한 다시 2차 분해 발열반응이 진행되어 관련 반응으로부터 생성된 반응열은 최종온도(TD24)인 300 °C까지 상승하는 위험성도 없는 것으로 보인다.

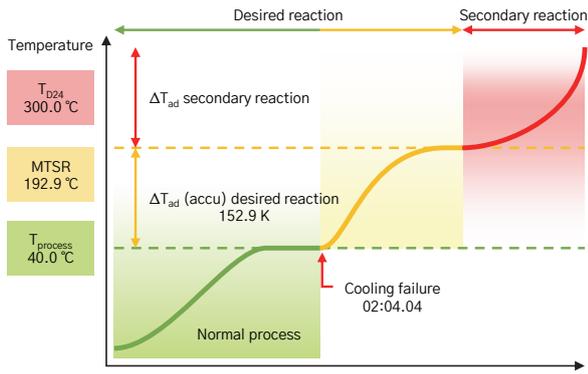


Fig. 9. Cooling failure scenario in a batch type synthesis process(50 rpm)

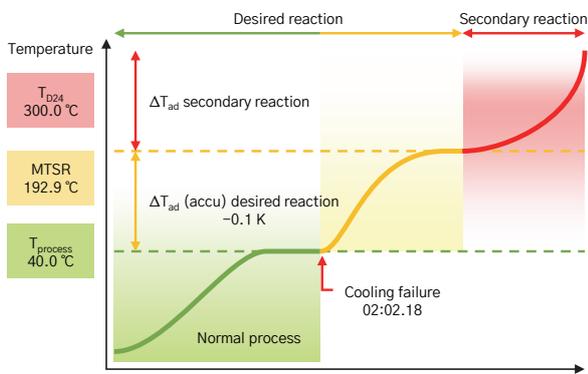


Fig. 10. Cooling failure scenario in a batch type synthesis process(100 rpm)

첫 번째 실험 결과 데이터의 최종 criticality index는 위험도 등급 3으로 평가되었으며, 교반속도 50 rpm으로 진행한 합성공정 반응의 온도제어 실패 후 MTT 허용치(192.9 °C > 78.3 °C)를 상회하지만, MTSR이 최종온도(TD24)보다 낮기 때문에 분해 발열반응을 촉진할 수 없다. 이 상황에서 공정의 안전은 기술적 근거의 최대온도(MTT 78.3 °C)에서 열 방출 속도에 의존한다.

두 번째 실험 결과 데이터의 최종 criticality index는 위험도 등급 N/A로 평가되었으며, 교반속도 1,000 rpm으로 진행한 합성공정 반응의 온도제어 MTT 허용치(39.9 °C > 78.3 °C)로 나왔고, MTSR이 최종온도(TD24)보다 낮기 때문에 분해 발열반응을 촉진할 수 없다. 이 상황에서 공정의 안전은 기술적 근거의 최대온도(MTT 78.3 °C)에서 열 방출 속도에 의존한다.

위험도 등급에서 관련 공정의 위험성에 대한 위험도 결과는 첫 번째 실험의 경우 위험도 등급 3, 두 번째 실험은 위험도 등급 N/A로 나타났다.

4. 고찰

본 대상 공정에서 원료 의약품 AMC를 생산하는 회분식 반응공정에 대하여 주요 변수인 rpm을 변화시켜 실험을 통하여 열적 위험성평가를 실시하였다. 공정에 사용되는 물질의 유기합성 시 AM을 EtOH에 용해시킨 용액에 CPS를 Et-OH에 용해시킨 용액을 첨가하여 결정화를 진행하는데, 이 첨가 과정에서 발열이 격렬하게 일어나므로 충분한 냉각시스템을 준비하고 교반속도를 적절히 조절하면서 첨가하여야 한다.

연구결과를 토대로 폭주반응 등의 위험성을 효율적으로 제어할 수 있는 대책에 대해 다음과 같은 방법을 제시한다.

- (1) 폭주반응 시 반응기 내부압력이 급격히 상승할 수 있기 때문에 상승한 압력이 해소될 수 있는 Fig. 11과 같이 반응기 상부에 파열판(rupture disc)를 설치하고 압력 상승으로 파열판 작동 시 분출되는 반응액, 유증기 확산을 방지하기 위해 버퍼 탱크 시스템(buffer tank system)을 설치해야 한다[6].



Fig. 11. Rupture disc system on top the synthesis reactor

- (2) Fig. 12와 같이 반응 종류에 따른 각각의 제조 공정상 반응 조건의 최고 온도를 설정하고 반응기 제어 시스템 컴퓨터에 알람 경고 시스템(alarm system)을 구축하여 발열반응의 폭주반응에 대비해야 한다[1].

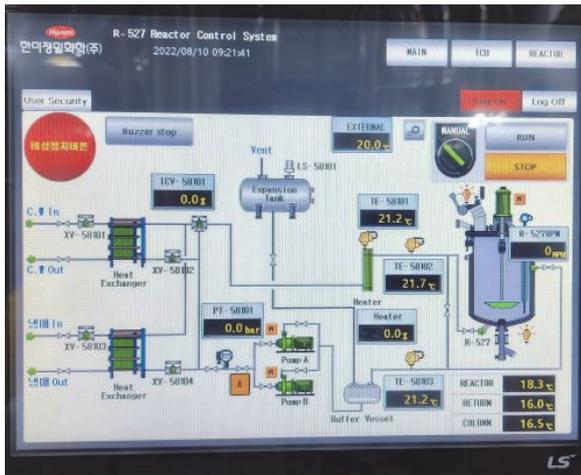


Fig. 12. Alarm system in the watch type reaction process

5. 결과

본 연구의 결과 데이터를 이용하여 폭발반응이 일어날 수 있는 환경에 대한 활용 및 기대효과에 대해 다음과 같은 결론을 얻을 수 있다.

- (1) 화합물 합성반응 중 AMC 결정화 공정에서 냉각 시스템이 정상 작동하나 교반속도로 인한 발열반응이 폭발반응으로 이어질 수 있는 위험성에 대하여 고찰하고 안전대책을 수립하는 데 활용될 수 있다.
- (2) 일반적으로 반응기 및 관련 설비는 최고 온도와 압력에 견딜 수 있도록 설계되어 있다. 사용자는 사용 전에 그리고 사용 중에도 정기적으로 장비 적격성 평가(operating qualification)를 실시하여 과압이나 폭발반응에 대비하여야 한다.
- (3) Process 개발, 공정개선, scale up 단계에서 열적 위험성 평가의 기초자료로 활용하여 사전에 폭발반응을 예방하고 회분식 공정의 화학사고 예방에 기여할 수 있다.
- (4) 관련 공정과 유사한 합성 반응공정이나 급격한 온도 상승을 일으키는 발열반응에 있어서 공정 단계에서부터 반응열량계를 사용하여 실험하고 위험성 평가를 실시하기 위한 기초자료로 활용할 수 있으며, 발열반응으로 인한 폭발반응을 예방하는데 큰 효과가 있을 것으로 기대된다[9].
- (5) 중합과정에서 열이 발생하면서 그 열이 제거되지 않으면 벌크 스티렌 모노머의 온도는 자기중

합이 계속해서 매우 빠르게 일어나는 수준으로 올라갈 수 있다. 이는 “중합반응폭주(runaway polymerisations)”라 불리며 보통 섭씨 65 °C를 초과한 온도에서 시작된다. 중합폭주가 일어나는 동안 화물은 팽창하여 탱크 통기구나 P/V 밸브에서 증기가 분출될 수 있을 정도로 압력이 증가하며, 때에 따라 과도한 압력으로 탱크가 파열될 수 있다[9]. 선박에서도 이와 같은 사고가 발생하기 때문에 사전에 위험성평가를 통하여 예방하는 것이 중요하다.

참고문헌

- [1] W. S. Kim and K. W. Lee, “Hazard Evaluation of Runaway Reaction in Deboronation Process Using H2O2 in DIET Synthesis of Pharmaceutical Raw Material,” *Journal of the Korean Institute of Gas*, Vol. 22, No. 4, pp. 49–54, Aug. 2018.
- [2] J. S. Lee, I. S. Han, and G. W. Lee, An evaluation of runaway reaction characteristics of the modified resol synthesis reaction using the RSST. *J. Korean Soc. Saf*, Vol.28, No. 7, pp. 19–24, 2013.
- [3] KOSHA GUIDE P-67-2012, “Technical Guidance on Thermal Risk Assessment for Runaway Reaction Prevention,” (2012)
- [4] I. S. Han, K. W. Lee, and J. Y. Lee, “Characteristics of Thermal Hazard in Methylthioisocyanate Synthesis Reaction Process,” *Journal of the Korean Society of Safety*, Vol. 27, No. 5, pp. 77–87, Oct. 2012.
- [5] Keun-Won Lee et al., Evaluation Techniques of Runaway Reaction Hazards in Chemical Process, *Proceedings of Fire Science and Engineering Conference*, pp. 242–247, 2003.
- [6] H. S. Lee, and H. C. Yun, “A Study on the Rupture Disk Design and Application at the Two Phase Flow by Runaway Reaction at Batch Reactor,” *Journal of the Korean Institute of Gas*, Vol. 21, No. 3, pp. 1–8, Jun. 2017.
- [7] K. H. Lee, W. S. Kim, J. W. Jun, Y. G. Joo, and K. S. Park, “The Risk Assessment of Runaway Reaction in the Process of Fridel–Crafts Acylation for Synthesis Reaction,” *Journal of the Korean Society of Safety*, Vol. 36, No. 3, pp. 24–30, Jun. 2021.
- [8] Hvalec, M., Goršek, A., and Glavič, “Experimental design of crystallization processing using taguchi method,” *Acta Chim. Slov.* Vol. 51, pp. 245–256, 2004.
- [9] 중앙해양안전심판원 해양사고 특별조사보고서(케미컬운반선 스톨트그로엔랜드폭발사고), 2021.